

Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Журкова Н.В., Казакова К.А., Варичкина М.А., Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Кондакова О.Б., Увакина Е.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В.

Нунан-подобный синдром с потерей анагена: три клинических случая

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Нунан-подобный синдром с потерей анагена — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате мутаций в гене *SHOC2*. Впервые заболевание было описано в 1991 г. Основные клинические проявления заболевания — особенности фенотипа, сходные с синдромом Нунан: гипертелоризм глаз, птоз век, низко посаженные, ротированные назад ушные раковины, а также поражение кожи и волос, задержка физического развития, нарушение роста волос в фазе анагена, поражение кожи, сердечно-сосудистой системы, задержка психоречевого развития. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Впервые в России нами описаны три клинических случая заболевания. У всех детей данной группы был Нунан-подобный фенотип, макроцефалия, широкая, короткая шея, поражение волос и кожи, врожденные пороки сердца, задержка физического развития, задержка психомоторного развития различной степени выраженности, мышечная гипотония. Один ребенок имел гипертрофическую кардиомиопатию (необструктивная форма), аневризматическое выбухание межпредсердной перегородки, незначительную дилатацию ствола легочной артерии и предсердий, аневризму верхушки левого желудочка, один — врожденный порок мочевого выделительной системы. У пациентов были тонкие, редкие, медленно отрастающие волосы, смуглая кожа. У одной девочки диагностированы множественные капиллярные гемангиомы головы и туловища. У всех детей выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G, p.S2G* в гетерозиготном состоянии в гене *SHOC2*, описанный ранее у пациентов с данным синдромом. Дифференциальный диагноз при подозрении на Нунан-подобный синдром с потерей анагена следует проводить с синдромами Нунан, кардиофациокожным синдромом, синдромом Костелло.

Ключевые слова: Нунан-подобный синдром с потерей фазы роста волос анагена; ген *SHOC2*; синдром Нунан.

Для цитирования: Журкова Н.В., Казакова К.А., Варичкина М.А., Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Кондакова О.Б., Увакина Е.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Нунан-подобный синдром с потерей анагена: три клинических случая. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(3): 188-196. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-188-196>

Для корреспонденции: Журкова Наталья Вячеславовна, канд. мед. наук, ведущ. науч. сотр. Центра фундаментальных исследований в педиатрии, ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: n1972z@yandex.ru

Участие авторов:

Журкова Н.В.	концепция и дизайн исследования, написание текста, оформление демонстрационных материалов.
Казакова К.А.	сбор и обработка материала.
Варичкина М.А.	сбор и обработка материала.
Кулебина Е.А.	сбор и обработка материала.
Сурков А.Н.	сбор и обработка материала.
Увакина Е.В.	сбор и обработка материала.
Пушков А.А.	сбор и обработка материала, оформление демонстрационных материалов.
Кондакова О.Б.	написание текста, редактирование.
Савостьянов К.В.	редактирование.
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.06.2020

Принята к печати: 17.06.2020

Опубликована: 23.09.2020

Natalia V. Zhurkova, Klavdiya A. Kazakova, Mariya V. Varichkina, Elena A. Kulebina, Andrey N. Surkov, Olga B. Kondakova, Evgeniya V. Uvakina, Aleksandr A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov

Noonan-like syndrome with loose anagen hair: three clinical cases

National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

Noonan-like syndrome with loose anagen hair is a rare inherited disease caused by heterozygous mutation in the *SHOC2* gene. The disease was first described in 1991. The main clinical manifestations of the disease are phenotype features similar to those observed in Noonan syndrome: orbital hypertelorism, eyelid ptosis, low-set, and posteriorly rotated auricles, as well as skin and hair lesions, development delay, loose anagen hair, cardiovascular disorders, and mental retardation. It has an autosomal dominant mode of inheritance. We have described three clinical cases of this disease for the first time in Russia. All children in this group had a Noonan-like phenotype, macrocephaly, wide, short neck, hair and skin lesions, congenital heart disease, development delay of different severity, and hypotonia. One child had hypertrophic cardiomyopathy, nonobstructive form, aneurysmal dilatation of interatrial septum, minor dilation of the pulmonary artery and atria, apical aneurysm other cases showed a congenital defect of the urinary system. These patients have thin, sparse, slowly growing hair, dark skin. One girl was diagnosed with

multiple capillary haemangiomas on her head and trunk. Pathogenic nucleotide variant c.4A>G, p.S2G in heterozygous state of the *SHOC2* gene was revealed in all our patients. The same was described previously in patients with this syndrome. Differential diagnosis at suspicion on Noonan-like syndrome with loose anagen hair should be carried out with Noonan syndrome, Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC), Costello syndrome.

Keywords: Noonan-like syndrome with loose anagen hair; *SHOC2* gene; Noonan-like phenotype.

For citation: Zhurkova N.V., Kazakova K.A., Vanichkina M.A., Kulyabina E.A., Surkov A.N., Kondakova O.B., Kvakina E.V., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: three clinical cases. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1 (3): 188-196.

https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-188-196

For correspondence: Natalia V. Zhurkova, MD, Ph.D., medical genetic leading researcher of the Department of basic research in pediatrics of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: n1972z@yandex.ru.

Information about the authors:

Zhurkova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>
Kazakova K.A., <https://orcid.org/0000-0003-4657-7879>
Varichkina M.V., <https://orcid.org/0000-0003-1718-8292>
Kulebina E.A., <https://orcid.org/0000-0001-9798-9617>
Surkov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>
Kondakova O.B., <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>
Uvakina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>
Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Contribution:

Zhurkova N.V.	concept and design of the research, writing the text, design of demonstration materials.
Kazakova K.A.	collection and processing of material.
Vanichkina M.A.	collection and processing of the material.
Kulibina E.A.	collection and processing of material.
Surkov A.N.	collection and processing of material.
Uvakina E.V.	collection and processing of material.
Pushkov A.A.	collection and processing of material, registration of demonstration materials.
Kondakova O.B.	writing the text, editing.
Savostyanov K.V.	editing.
All co-authors	integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received June 06, 2020

Accepted June 17, 2020

Published September 23, 2020

Введение

Нунан-подобный синдром с потерей фазы анагена (НПСПА; нунан-подобный синдром с измененной структурой волос, синдром Тости) — редкое наследственное заболевание, относящееся к группе RAS-патий (Ras — белок семейства гуанозинфосфат гидролаз, являющихся протоонкогенами).

Впервые заболевание описано итальянским дерматологом Антонеллой Тости с коллегами в 1991 г. [1]. В статье приводится клинический случай девочки 4,5 года с фенотипическими признаками синдрома Нунан (СН) и короткими, светлыми, ломкими волосами, которые никогда не подстригали. При проведении трихограммы у ребенка выявлены анагенные луковички аномальной формы, лишенные внутренних и наружных корневых оболочек, которые характерны для нарушения анагена. Анаген — первая фаза роста волос, на которой происходит образование волосяного фолликула, формирование волосяного стержня, его нисходящий рост к поверхности кожного покрова, активный рост волос [1]. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Распространенность заболевания, по данным международной базы Orphanet, составляет менее 1 на 1 млн новорожденных [2]. Для заболевания

характерна генетическая гетерогенность. Большинство выявленных случаев заболевания обусловлены мутациями гена *SHOC2*. Однако в 2016 г. K.W. Grigg с соавт. описали 4 случая НПСПА, обусловленных мутациями в гене *PPP1CB* [3, 4].

Ген *SHOC2* картирован на длинном плече хромосомы 10 (10q25) [3]. Он кодирует SHOC2 белок (SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein), который связывает RAS с нисходящими сигнальными путями в каскаде RAS/ERK митоген-активируемой киназы (МАРК) [5] (рис. 1).

RAS—МАРК — путь передачи сигнала от мембранных рецепторов, с помощью которого внеклеточные лиганды (факторы роста, цитокины, гормоны) регулируют клеточный цикл. Фиксированные на внутренней стороне клеточной мембраны белки RAS являются первыми компонентами каскада киназ, которые приводят к активации сигнальных путей и транскрипции генов, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клетки [6].

Функция белка SHOC2 заключается в переносе RAF1 (протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа) к плазматической мембране и активации его каталитической активности. При изменении структуры белка вследствие мутаций в гене *SHOC2* происхо-

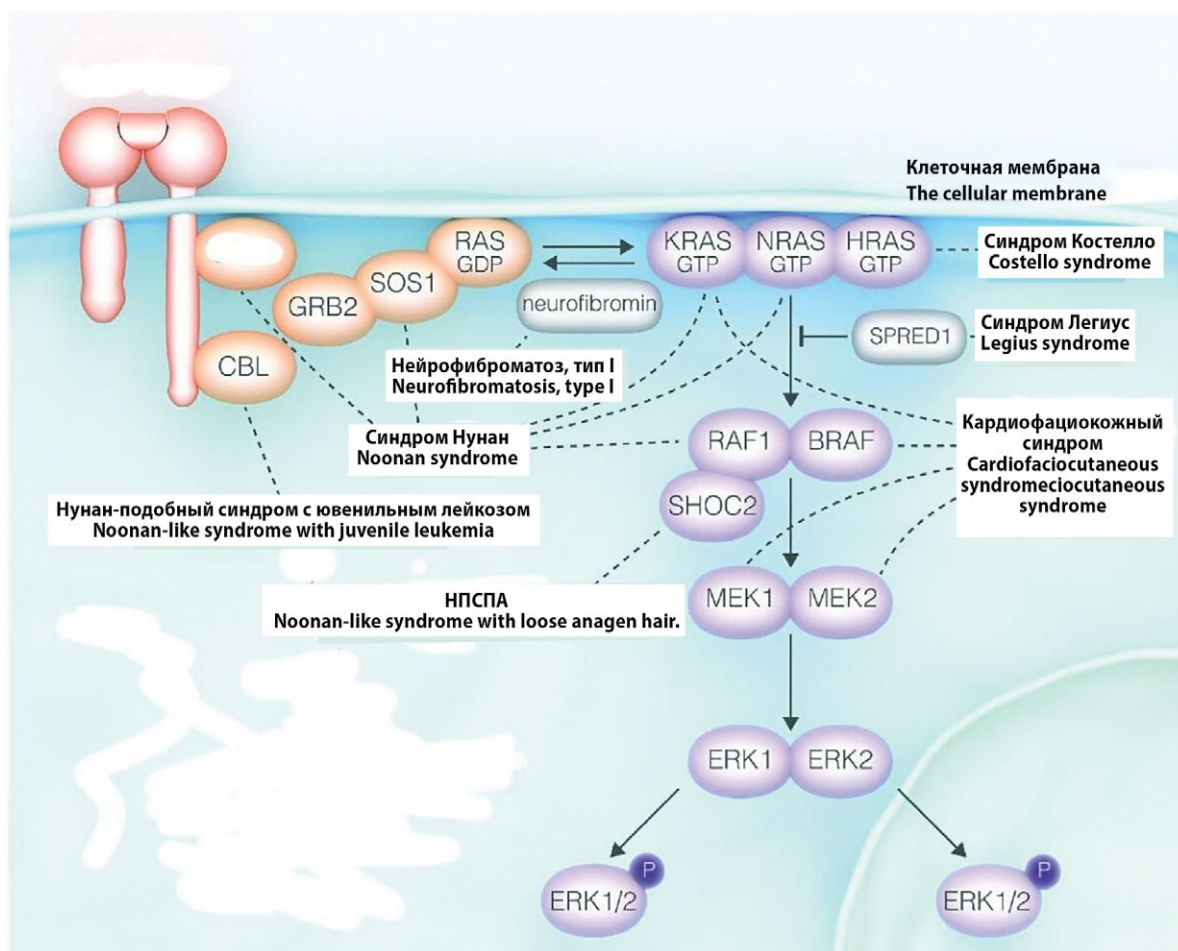


Рис. 1. RAS-MAPK-путь передачи сигнала.

Fig. 1. RAS-MAPK-signal transmission pathway.

дит нарушение способности данного белка взаимодействовать с протеинфосфатазой 1с (PP1с), что приводит к недостаточной активации киназы RAF-1, нарушению работы внеклеточных сигнальных киназ 1 и 2 (ERK1/2) в клетках и, как следствие, — повышению их активности. В результате нарушаются рост и дифференцировка клеток, развиваются клинические проявления заболевания: характерный фенотип, задержка роста, поражение кожи, волос, центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой и костной систем, снижение уровня соматотропного гормона, повышается риск возникновения онкологических заболеваний [7–9].

По данным литературы, у большинства пациентов с НПСПА выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G (p.S2G)* в гене *SHOC2* [10–14, 19]. V. Hannig с соавт. [7] описали новый патогенный вариант *c.519G>A; p.M173I* в гене *SHOC2* у 5-летней девочки и ее отца. Девочка имела фенотипические признаки заболевания из группы RAS-патий: макроцефалию, негрубую задержку развития, гиперактивность, редкие тонкие волосы без нарушения анагена, гипоплазию зрительного нерва справа, двусторонний птоз, нистагм, гипертелоризм сосков. Отец ее имел макро-

цефалию, легкие фенотипические изменения и очень редкие, тонкие волосы, торчащие в разные стороны. В школе у него отмечались трудности с обучением [7]. J. Chen с соавт. [15] сообщили о редком варианте делеции 10q25.2, размером 183 кб, включающей ген *SHOC2*, у пациентки с нуна-подобным фенотипом и врожденным пороком сердца.

Основные клинические проявления заболевания

НПСПА — заболевание, которое характеризуется низким ростом, особенностями фенотипа: гипертелоризмом глаз, птозом, низко посаженными, ротированными назад ушными раковинами, поражением кожи и волос.

Дети с НПСПА имеют макроцефалию, задержку психического развития различной степени выраженности, нарушение когнитивных функций, гиперактивное поведение. Аномалии головного мозга, выявленные у пациентов с НПСПА, включают в себя мегалоэнцефалию, уменьшение размеров задней черепной ямки, увеличение субарахноидальных пространств, вентрикуломегалию, истончение мозолистого тела, снижение

Таблица 1/Table 1

Основные клинические проявления НПСПА

Main clinical manifestations of Noonan-like syndrome with loose anagen hair

Особенности фенотипа Features of the phenotype	Низкий рост, деформация грудной клетки, макроцефалия, короткая, широкая шея, гипертелоризм глаз, страбизм, длинные, загнутые ресницы, гнусавый голос, у части детей — антимонголоидный разрез глаз, птоз Short stature, chest deformity, macrocephaly, short, wide neck, eye hypertelorism, strabismus, long, curled eyelashes, nasal voice, in some children anti-Mongoloid eye section, ptosis
Изменения волос Hair changes	Короткие, прямые, ломкие, светлые волосы. При трихограмме — признаки потери анагена (деформированные волосяные луковичы, расположенные под острым углом к стержню волоса, напоминающие спущенный чулок) Short, straight, brittle, light hair. In trichogram—signs of loss of anagen (deformed hair follicles located at an acute angle to the hair shaft, resembling a deflated stocking)
Изменения кожи Skin changes	Гиперпигментация кожи, повышенная исчерченность кожи на ладонях, у части пациентов — фолликулярный гиперкератоз, ихтиоз, экзема Hyperpigmentation of the skin, increased roughness of the skin on the palms, in some patients — follicular hyperkeratosis, ichthyosis, eczema
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, дисплазия митрального/трикуспидального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия Atrial septal defect, ventricular septal defect, pulmonary artery stenosis, mitral/tricuspid valve dysplasia, hypertrophic cardiomyopathy
ЦНС Central nervous system	Задержка психического развития, умственная отсталость, гиперактивность. Мышечная гипотония. У части пациентов — истончение мозолистого тела, снижение объема белого вещества головного мозга, эктопия миндалин мозжечка, вертикальный намет мозжечка Mental retardation, mental retardation, hyperactivity. Muscular hypotonia. In some patients—thinning of the corpus callosum, a decrease in the volume of the white matter of the brain, ectopia of the tonsils of the cerebellum, vertical cerebellar tentorium
Эндокринная система The endocrine system	Снижение гормона роста Decline in growth hormone
Злокачественные новообразования Malignancies	Нейробластома (2 случая) [11] Neuroblastoma (2 cases) [11]
Особенности течения беременности Features of the course of pregnancy	Многоводие Polyhydramnios

объема вещества головного мозга, эктопию миндалин мозжечка, вертикальный намет мозжечка [3, 16].

Jin-Но Choi и соавт. [17] описали девочку 6 лет с НПСПА, у которой в возрасте 6 лет возникла левосторонняя рецидивирующая гемиплегия. При проведении МРТ головного мозга было выявлено сужение обеих внутренних сонных артерий, обеих средних мозговых артерий, характерное для синдрома мойя-мойя. Fu-Sung Lo с соавт. [18] также описали 2 клинических случая болезни мойя-мойя у пациентов с данным синдромом.

Клинический случай 1

Девочка, 1 год 6 мес. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без патологии, от 1-х экстренных, оперативных родов на 40-й неделе. После рождения ребенок находился 4 сут на ИВЛ в связи с дыхательной недостаточностью, врожденной пневмонией. После проведения инструментально-лабораторного обследования выставлен диагноз: Гипертрофическая асимметричная обструктивная кардиомиопатия. Дефект межпредсердной перегородки. Умеренная гипоплазия перешейка аорты. Гидроперикард. У ребенка был заподозрен СН.

При проведении нейросонографии выявлено расширение боковых желудочков 6 мм симметрично, 3 желудочек 6 мм, кровоток в норме. Раннее развитие: го-

лову держит с 5 мес, переворачивается с 7 мес, сидит с 14 мес, встает у опоры с 15 мес. Говорит слоги с 12 мес.

При осмотре: задержка физического развития: вес 9,3 кг (<3 перцентиль), рост 73 см (3–10 перцентиль), макроцефалия: окружность головы 50 см (>97 перцентиль), большой родничок 1×1 см, швы сомкнуты. Короткая, широкая шея, складки в области шеи, легкая деформация грудной клетки. Печень — у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Черепнолицевые дизморфии: выступающие лобные и теменные бугры, антимонголоидный разрез глаз, плоское переносье, нос с открытыми вперед ноздрями, оттопыренные, низко расположенные, несколько ротированные назад ушные раковины. Кожа сухая, волосы тонкие, ломкие, прямые. Негрубое нарушение дерматоглифики, усиленно прочерченные складки на коже ладоней. Тонус мышц диффузно снижен. Задержка психомоторного развития. На осмотр реагирует положительно. Улыбается. На собственное имя откликается, произносит слоги. Использует указательный жест. Игрушками интересуется. За предметами следит, взгляд фиксирует.

При осмотре офтальмолога выявлены гиперметропия средней степени, гиперметропический астигматизм, ангиопатия сетчатки, нистагм, альтернирующее, сходящееся косоглазие.

Эхокардиография (ЭхоКГ): концентрическая гипертрофия левого желудочка, необструктивная форма, аневризматическое выбухание межпредсердной перегородки, незначительная дилатация ствола легочной артерии и предсердий, аневризма верхушки левого желудочка.

В связи с наличием у ребенка задержки физического развития, особенностей фенотипа, изменения структуры волос и кожи, поражения сердечно-сосудистой системы, задержки психомоторного развития было заподозрено заболевание из группы Нуна-подобных синдромов. Для уточнения диагноза методом секвенирования нового поколения были исследованы таргетные области 404 генов, включенных в панель «кардиологические заболевания» (синдромальные и несиндромальные формы кардиомиопатий, некомпактный миокард, нарушения ритма сердца) [19].

В экзоне 03 гена *SHOC2* (OMIM 602775) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.S2G*, описанный ранее у пациентов с НПСПА [20]. На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования у ребенка установлен диагноз НПСПА.

Клинический случай 2

Девочка, 4 года 2 мес. Ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза и угрозы прерывания на 16-й неделе, с 35-й недели — многоводие. Роды путем кесарева сечения на 39-й неделе. Масса тела при рождении 3240 г, рост 47 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. При рождении состояние средней тяжести за счет дыхательной недостаточности, синдрома угнетения ЦНС. Омфалит новорожденного. Находилась в отделении реанимации, на самостоятельном дыхании. В 1 мес жизни мать отметила потерю массы тела 500 г, в связи с чем обратилась в клинику, где был установлен диагноз: Уретерогидронефроз справа, правосторонняя пиелоэктазия, удвоение правой почки, пиелонефрит. По данным ЭхоКГ диагностирован кла-



Рис. 2. Поражение кожи у ребенка с НПСПА.

Fig. 2. Cutaneous anomalies in a child with Noonan-like syndrome with loose anagen hair.

панный и надклапанный стеноз легочной артерии, два межпредсердных сообщения со сбросом слева направо. В биохимическом анализе крови выявлено повышение печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 60 (норма до 40), лактатдегидрогеназа 511 (норма до 450)). По нейросонограмме — незначительная дилатация ликворных путей (внутренний тип).

В связи с поражением печени ребенок обследован в ФГБНУ МГНЦ РАН, где проведена мультиплексная ферментативная диагностика лизосомных болезней накопления в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии, в результате которой было установлено, что активность исследуемых ферментов (галактоцереброзидазы, α -1,4-глюкозидазы, α -D-галактозидазы, β -глюкоцереброзидазы, сфингомиелиназы, α -L-идурунидазы) — в пределах референсных значений. Кроме того, проведен анализ хромосомных препаратов культуры лимфоцитов периферической крови: кариотип 46, XX. Определена активность биотинидазы: 9,17 нмоль/мин/мл (норма 4,4–12,0). Определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов органических кислот в сухих пятнах крови методом ТМС: данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

При осмотре: задержка физического развития: вес 10 кг (< 3 перцентили), рост 83 см (< 3 перцентили), макроцефалия, выступающие лобные бугры, высокая граница роста волос на лбу, запавшее переносье, антимонголоидный разрез глаз, легкий эпикант, маленький нос, низко расположенные, ротированные назад ушные раковины, короткая, широкая шея, деформация грудной клетки, гипертелоризм сосков. Кожные покровы: кожа смуглая, с желтушным оттенком, сухая, с экзематозными проявлениями на лучезапястных суставах, шее (рис. 2). Волосы редкие, ломкие, прямые, плохо отрастающие. Печень +1 см от края реберной дуги, селезенка +1 см от реберной дуги. Тонус мышц диффузно снижен, сила мышц достаточная. Сходящийся страбизм. Легкий атактический синдром. Задержка психоречевого и моторного развития: голову держит с 4 мес, переворачивается с 6 мес, сидит с 1,5 лет, ползает на четвереньках с 1,5 лет, ходит самостоятельно с 3 лет 2 мес. Речь — до 15 слов, может составить короткие фразы.

На рис. 2 видна гиперпигментация кожи на передней поверхности живота, в области сгибов локтевых суставов, в области сосков. Короткая, широкая шея, деформация грудной клетки, гипертелоризм сосков.

Рентгенография кистей рук: костный возраст отстает от календарного на 1 год 10 мес. На рентгенограмме визуализируются ядра окостенения эпифизов средних и концевых фаланг.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, стенки левого желудочка несколько утолщены, минимально превышены параметры гемодинамики на клапане легочной артерии, выраженное расширение ствола

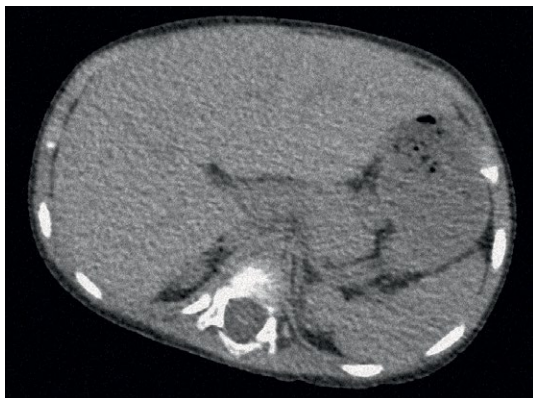


Рис. 3. МРТ внутренних органов пациентки с НПСПА.

Fig. 3. MRI of internal organs in a girl patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair.

и ветвей легочной артерии (стеноз клапана легочной артерии в анамнезе).

УЗИ почек и мочевого пузыря: выявлено уретероцеле справа.

МРТ органов брюшной полости: нижний край правой доли печени заострен. Паренхима умеренно диффузно неоднородная, без признаков очаговых изменений. Селезенка умеренно увеличена, размером до 77 мм, контуры четкие, ровные, паренхима однородна. Поджелудочная железа визуализируется на всем протяжении, увеличена: головка до 19 мм, тело до 12 мм, хвост до 15 мм. Контуры неровные, паренхима однородная. На уровне сканирования определяется расширение просвета двенадцатиперстной кишки (19 мм), петель толстого кишечника (рис. 3).

МРТ головного мозга: негрубое расширение субарахноидальных пространств височных отделов (больше слева) вследствие субатрофии, умеренное расширение селлярной цистерны (рис. 4). Заключение: негрубая субатрофия височных долей. МР-данных за очаговое поражение вещества мозга не получено.

Учитывая данные клинической картины: низкий рост, особенности фенотипа, поражение кожи, волос, а также наличие у ребенка в анамнезе врожденного порока сердца, было заподозрено заболевание из группы Нунан-подобных синдромов.

Ребенку проведено молекулярно-генетическое обследование — *секвенирование клинического экзона:* в экзоне 03 гена *SHOC2* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.S2G*, описанному ранее у пациентов с НПСПА [20].

На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования ребенка установлен диагноз НПСПА.

Клинический случай 3

Девочка, 3 года 3 мес. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на сро-



Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки с НПСПА.

Fig. 4. MRI of the brain in a girl patient with Noonan-like syndrome with anagen loss.

ке 12 нед, 2-х самостоятельных родов на 38-й неделе. Масса при рождении 3500 г, рост 52 см, окружность головы 36 см, окружность груди 34 см, оценка по Апгар 8/8. С 3,5 мес появились жалобы на плохую прибавку в весе, рвоту фонтаном. Ребенок был госпитализирован в клинику, где ему установлен диагноз: перинатальное поражение ЦНС, гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации, синдром двигательных нарушений. Задержка психомоторного развития. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Множественные капиллярные гемангиомы головы и туловища, проведена криодиструкция. Гипотрофия I степени. Двусторонний катаральный отит. На МРТ головного мозга — признаки смешанной гидроцефалии, левостороннего отита. На ЭхоКГ — признаки надклапанного стеноза легочной артерии, межпредсердное сообщение 5 мм. Проведено исследование кариотипа — 46, XX, нормальный женский.

При осмотре: задержка физического развития: рост 87 см (<3 перцентили), вес 10 кг (< 3 перцентили). Макроцефалия, эпикант, антимонолоидный разрез глаз, западающая переносица, полные губы, ротированные назад, низко расположенные ушные раковины с крупной мочкой, на коже — множественные гемангиомы. Короткая шея с крыловидными складками. Множественные кожные складки на ладонях и пальцах рук и стоп. Редкие, тонкие, ломкие волосы. Печень +2 см от края реберной дуги, селезенка

не пальпируется. Тонус мышц диффузно снижен, сила мышц достаточная. Задержка психомоторного и речевого развития: голову держит с 3 мес, сидит с 9 мес, ползает с 1 года 10 мес, ходит самостоятельно с 1 года 11 месяцев, первые слова — с 1 года, фразовая речь отсутствует.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, межжелудочковая перегородка интактна, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в пределах нормы.

УЗИ внутренних органов и почек: патологии не выявлено.

МРТ головного мозга: супра- и перивентрикулярно в области заднего рога и тела левого бокового желудочка определяются участки очагового поражения белого вещества, вероятнее всего, постгипоксического генеза. Боковые желудочки умеренно расширены, минимально асимметричны ($S > D$). Третий желудочек расширен, поперечный размер до 7 мм. Отмечается негрубое диффузное расширение периваскулярных пространств, преимущественно перивентрикулярно в области задних рогов боковых желудочков. Минимально расширено субарахноидальное пространство лобно-теменных отделов. Просвет носоглотки значительно сужен за счет гиперплазии аденоидной ткани. Заключение: МР-картина очагового поражения белого вещества левой гемисферы головного мозга, умеренной вентрикуломегалии.

Учитывая данные клинической картины: особенности фенотипа, задержку физического развития, изменения структуры волос, наличия гемангиом на кожи, задержку психоречевого развития, поражение сердечно-сосудистой системы, у ребенка заподозрено наследственное заболевание из группы RAS-патий, в том числе кардиофациокожный синдром (КФКС).

Секвенирование клинического экзона: в экзоне 03 гена *SHOC2* выявлен патогенный нуклеотидный вариант $c.4A>G$ в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту $p.S2G$, описанный ранее у пациентов с НПСПА [20].

На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования ребенка установлен диагноз НПСПА.

Обсуждение

У всех пациентов с НПСПА выявляется фенотипические особенности, характерные для СН: антимонголоидный разрез глаз, эпикант, запавшее переносье, низко расположенные, ротированные назад ушные раковины. Мы провели сравнение клинической картины описанных нами и K.W. Gripp с соавт. [16] пациентов (табл. 2).

У всех пациентов выявлены макроцефалия, поражение волос и задержка психомоторного развития. Гиперпигментация присутствовала у всех пациентов, за исключением девочки 1 г 6 мес, у которой отмечена сухость кожи. Низкий рост и задержку физического развития имели все обследованные нами пациенты.

По данным [16], один ребенок имел рост, соответствующий 10 перцентили, и один — нормальные показатели роста. Врожденные пороки сердца описаны во всех случаях, за исключением пациента, у которого нет данных ЭхоКГ. Гипертрофическая кардиомиопатия диагностирована у 1 нашей пациентки и у 1 пациента, описанного K.W. Gripp и соавт. [16] (20%).

В 3 (30%) случаях выявлялись гемангиомы на коже. У пациентки, описанной нами, выставлялся диагноз: множественный ангиоматоз. Вентрикуломегалия встречается также практически у всех пациентов. У всех 3 обследованных нами девочек расширение боковых желудочков описывалось с первых месяцев жизни. Важно отметить, что как в случаях описанных нами пациентов, так и по данным [16], у всех детей был заподозрен диагноз из группы RAS-патий. В одном случае это был КФКС, который протекает с поражением кожи, волос и сердечно-сосудистой системы, в остальных — синдром Костелло (СК) и СН.

Дифференциальный диагноз при подозрении на НПСПА следует проводить в первую очередь с СН, КФКС и СК. Все эти синдромы имеют ряд сходных анамнестических данных и клинических признаков. В период беременности характерным признаком всей группы являются многоводие и пренатальное выявление врожденных пороков сердца. Кроме того, при СН можно наблюдать утолщение воротниковой складки, шейную гигрому, водянку плода. Для СК, некоторых вариантов СН и НПСПА характерен повышенный вес при рождении. В постнатальном периоде для всех синдромов характерен низкий рост и в ряде случаев задержка физического развития. К черепно-лицевым дисморфиям, характерным для всех синдромов, относятся макроцефалия, гипертелоризм глаз, антимонголоидный разрез глазных щелей, низко расположенные ротированные назад ушные раковины. Кроме того, при всех этих синдромах отмечаются короткая, широкая шея, врожденный порок сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка когнитивного развития, дерматологические проявления и неврологические нарушения.

В то же время каждый из синдромов имеет ряд специфических проявлений. Для СК характерны грубые черты лица, макроглоссия, толстые губы, выступающий подбородок и выраженная мышечная гипотония. Для КФКС описаны долихоцефалия, битемпоральное сужение, гипоплазия супраорбитальных областей, открытые вперед ноздри, пороки легких, желудочно-кишечного тракта, почек. Для СН — шейные складки, аномалии позвонков, половых органов, лимфедема, миопия, нарушения коагуляции.

Каждый из синдромов имеет характерные кожные проявления. При НПСПА описаны короткие, прямые, плохо растущие, ломкие волосы, гиперпигментированная кожа, экзема, кератоз. При КФКС характерны вьющиеся редкие волосы, гиперкератоз, ихтиоз, множественные гемангиомы и пигментные невусы. Глубокие ладонные и подошвенные складки наблюдаются

Таблица 2/ Table 2

Клинические проявления НПСПА

Clinical manifestations of the Noonan-like syndrome with loose anagen hair

Проявление НПСПА Manifestation of the Noonan-like syndrome with loose anagen hair	Собственные наблюдения Own observations			Пациенты, описанные К.В. Грипп и соавт. [16] Patients described by K.W. Gripp et al. [16]				
	1	2	3	4	5	6	7	8
Многоводие Polyhydramnios	–	+	–	+	+	+	–	–
Низкий рост Short stature	+	+	+	–	+	–	+	+
Деформация грудной клетки Thoracic deformation	+	+	–	–	–	–	+	+
Макроцефалия Macroscephaly	+	+	+	+	+	+	–	+
Короткая, широкая шея Short wide neck	+	+	+	+	–	–	–	+
Врожденный порок сердца Congenital heart disease	+	+	+	+	Нет данных No data	+	+	+
Кардиомиопатия Cardiomyopathy	+	–	–	–	Нет данных No data	+	–	–
Поражение волос Hair anomaly	+	+	+	+	+	+	+	+
Гемангиомы на коже Cutaneous hemangiomas	–	–	+	+	–	–	–	+
Гиперпигментация кожи Skin hyperpigmentation	–	+	+	+	+	+	+	+
Задержка психомоторного развития Mental retardation	+	+	+	+	+	+	+	+
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscular hypotonia	+	+	+	+	+	–	+	+
Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	+	+	+	–	+	–	+	–
Мутация <i>c.4A>G (p.S2G)</i> в гене <i>SHOC2</i> Mutation in the <i>SHOC2</i> gene	+	+	+	+	+	+	+	+

при СК и НПСПА. При СК характерен папилломатоз кожи, тонкая кожа с повышенной складчатостью.

Наиболее выраженную задержку психоречевого развития имеют пациенты с СК и КФКС. При СН задержка умственного развития менее выражена и проявляется гораздо реже, чем при других синдромах этой группы. Для НПСПА характерна гиперактивность, которая уменьшается с возрастом пациента.

Заболевания из группы RAS-патий имеют повышенный риск развития опухолей. Пациенты с КФКС имеют наименьшую (по сравнению с другими RAS-патиями) предрасположенность к опухолевым заболеваниям.

Заключение

Нами впервые в России приведено клиническое описание 3 пациентов с мягким Нунан-подобным фенотипом, задержкой физического развития и тонкими, ломкими волосами, у которых был подтвержден НПСПА. У всех детей был выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G, p.S2G* в гетерозиготном состоянии в гене *SHOC2*, описанный ранее в различных популяционных группах у пациентов с данным синдромом [21, 22], что позволяет также считать этот вариант преобладающим и для российских пациентов.

Таким образом, при наличии у ребенка клинической картины, характерной для НПСПА, целесообразно проводить молекулярно-генетическое обследование, направленное на поиск патогенного варианта *c.4A>G, p.S2G* в гене *SHOC2*, и лишь после получения отрицательного результата использовать таргетное секвенирование панели генов или секвенирование экзома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tosti A., Misciali C., Borrello P., Fanti P.A., Bardazzi F., Patrizi A. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. *Dermatologica*. 1991; 182(4): 247-9. DOI: <http://doi.org/10.1159/000247806>
2. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair. ORPHA:2701. Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2701
3. OMIM Entry 607721. Noonan syndrome-like with loose anagen hair. Available at: <http://omim.org/entry/607721>
4. Gripp K.W., Aldinger K.A., Bennett J.T., Baker L., Tusi J., Powell-Hamilton N., et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2016; 170(9): 2237-47. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37781>
5. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 19(3): 230-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
6. Niemeyer C.M. RAS disease in children. *Haematologica*. 2014; 99(11): 1653-62. DOI: <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.114595>

7. Hannig V., Jeoung M., Jang E.R., Phillips J.A. 3rd, Galperin E. A novel SHOC2 variant in Rasopathy. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1290-4. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.22634>
8. Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы. *Проблемы эндокринологии.* 2014; 60(6): 45-52. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl201460645-52>
9. Capalbo D., Giuseppa Scala M., Melis D., Minopoli G., Improda N., Palamaro L., et al. Clinical heterogeneity in two patients with Noonan-like syndrome associated with the same SHOC2 mutation. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 38: 48. DOI: <http://doi.org/10.1186/1824-7288-38-48>
10. Baldassarre G., Mussa A., Banaudi E., Rossi C., Tartaglia M., Silengo M., et al. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014; 164A(12): 3120-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.33987>
11. Ekvall S., Hagenäs L., Allanson J., Annerén G., Bondeson M.L. Co-occurring SHOC2 and PTPN11 mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011; 155A(6): 1217-24. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.33987>
12. Garavelli L., Cordeddu V., Errico S., Bertolini P., Street M.E., Rosato S., et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167A(8): 1902-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37082>
13. Capalbo D., Melis D., De Martino L., Palamaro L., Riccomagno S., Bona G., et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair associated with growth hormone insensitivity and atypical neurological manifestations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A(4): 856-60. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35234>
14. Komatsuzaki S., Aoki Y., Niihori T., Okamoto N., Hennekam R.C., Hopman S., et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(12): 801-9. DOI: <http://doi.org/10.1038/jhg.2010.116>
15. Chen J.L., Zhu X., Zhao T.L., Wang J., Yang Y.F., Tan Z.P. Rare copy number variations containing genes involved in RASopathies: deletion of SHOC2 and duplication of PTPN11. *Mol. Cytogenet.* 2014; 7: 28. DOI: <http://doi.org/10.1186/1755-8166-7-28>
16. Gripp K.W., Zand D.J., Demmer L., Anderson C.E., Dobyns W.B., Zackai E.H., et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: Structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 161A(10): 2420-30. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36098>
17. Choi J.H., Oh M.Y., Yum M.S., Lee B.H., Kim G.H., Yoo H.W. Moyamoya syndrome in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52(3): 352-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.017>
18. Lo F.S., Wang C.J., Wong M.C., Lee N.C. Moyamoya disease in two patients with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2015; 167(6): 1285-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37053>
19. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А. и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленными методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017; 72(4): 242-53. DOI: <http://doi.org/10.15690/vramn872>
20. Cordeddu V., Di Schiavi E., Pennacchio L.A., Ma'ayan A., Sarcozy A., Fodale V., et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat. Genet.* 2009; 41(9): 1022-6. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.425>
21. SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8036>
22. Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/mut.php?acc=CM095445> (Accessed 29.05.2020)
4. Gripp K.W., Aldinger K.A., Bennett J.T., Baker L., Tusi J., Powell-Hamilton N., et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2016; 170(9): 2237-47. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37781>
5. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 19(3): 230-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
6. Niemeyer C.M. RAS disease in children. *Haematologica.* 2014; 99(11): 1653-62. DOI: <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.114595>
7. Hannig V., Jeoung M., Jang E.R., Phillips J.A. 3rd, Galperin E. A novel SHOC2 variant in Rasopathy. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1290-4. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.22634>
8. Фаассен М.В. RAS-патии: Noonan syndrome and other related diseases. *Проблемы эндокринологии.* 2014; 60(6): 45-52. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl201460645-52> (in Russian)
9. Capalbo D., Giuseppa Scala M., Melis D., Minopoli G., Improda N., Palamaro L., et al. Clinical heterogeneity in two patients with Noonan-like syndrome associated with the same SHOC2 mutation. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 38: 48. DOI: <http://doi.org/10.1186/1824-7288-38-48>
10. Baldassarre G., Mussa A., Banaudi E., Rossi C., Tartaglia M., Silengo M., et al. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014; 164A(12): 3120-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36697>
11. Ekvall S., Hagenäs L., Allanson J., Annerén G., Bondeson M.L. Co-occurring SHOC2 and PTPN11 mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011; 155A(6): 1217-24. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.33987>
12. Garavelli L., Cordeddu V., Errico S., Bertolini P., Street M.E., Rosato S., et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167A(8): 1902-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37082>
13. Capalbo D., Melis D., De Martino L., Palamaro L., Riccomagno S., Bona G., et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair associated with growth hormone insensitivity and atypical neurological manifestations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A(4): 856-60. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35234>
14. Komatsuzaki S., Aoki Y., Niihori T., Okamoto N., Hennekam R.C., Hopman S., et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(12): 801-9. DOI: <http://doi.org/10.1038/jhg.2010.116>
15. Chen J.L., Zhu X., Zhao T.L., Wang J., Yang Y.F., Tan Z.P. Rare copy number variations containing genes involved in RASopathies: deletion of SHOC2 and duplication of PTPN11. *Mol. Cytogenet.* 2014; 7: 28. DOI: <http://doi.org/10.1186/1755-8166-7-28>
16. Gripp K.W., Zand D.J., Demmer L., Anderson C.E., Dobyns W.B., Zackai E.H., et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: Structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 161A(10): 2420-30. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36098>
17. Choi J.H., Oh M.Y., Yum M.S., Lee B.H., Kim G.H., Yoo H.W. Moyamoya syndrome in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52(3): 352-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.017>
18. Lo F.S., Wang C.J., Wong M.C., Lee N.C. Moyamoya disease in two patients with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2015; 167(6): 1285-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37053>
19. Savost'yanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A., et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(4): 242-53. DOI: <http://doi.org/10.15690/vramn872> (in Russian)
20. Cordeddu V., Di Schiavi E., Pennacchio L.A., Ma'ayan A., Sarcozy A., Fodale V., et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat. Genet.* 2009; 41(9): 1022-6. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.425>
21. SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8036>
22. Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/mut.php?acc=CM095445> (Accessed 29.05.2020)

REFERENCES

1. Tosti A., Misciali C., Borrello P., Fantì P.A., Bardazzi F., Patrizi A. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. *Dermatologica.* 1991; 182(4): 247-9. DOI: <http://doi.org/10.1159/000247806>
2. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair. ORPHA:2701. Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2701
3. OMIM Entry 607721. Noonan syndrome-like with loose anagen hair. Available at: <http://omim.org/entry/607721>
4. Gripp K.W., Aldinger K.A., Bennett J.T., Baker L., Tusi J., Powell-Hamilton N., et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2016; 170(9): 2237-47. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37781>
5. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 19(3): 230-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
6. Niemeyer C.M. RAS disease in children. *Haematologica.* 2014; 99(11): 1653-62. DOI: <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.114595>
7. Hannig V., Jeoung M., Jang E.R., Phillips J.A. 3rd, Galperin E. A novel SHOC2 variant in Rasopathy. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1290-4. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.22634>
8. Фаассен М.В. RAS-патии: Noonan syndrome and other related diseases. *Проблемы эндокринологии.* 2014; 60(6): 45-52. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl201460645-52> (in Russian)
9. Capalbo D., Giuseppa Scala M., Melis D., Minopoli G., Improda N., Palamaro L., et al. Clinical heterogeneity in two patients with Noonan-like syndrome associated with the same SHOC2 mutation. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 38: 48. DOI: <http://doi.org/10.1186/1824-7288-38-48>
10. Baldassarre G., Mussa A., Banaudi E., Rossi C., Tartaglia M., Silengo M., et al. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014; 164A(12): 3120-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36697>
11. Ekvall S., Hagenäs L., Allanson J., Annerén G., Bondeson M.L. Co-occurring SHOC2 and PTPN11 mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011; 155A(6): 1217-24. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.33987>
12. Garavelli L., Cordeddu V., Errico S., Bertolini P., Street M.E., Rosato S., et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167A(8): 1902-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37082>
13. Capalbo D., Melis D., De Martino L., Palamaro L., Riccomagno S., Bona G., et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair associated with growth hormone insensitivity and atypical neurological manifestations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A(4): 856-60. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35234>
14. Komatsuzaki S., Aoki Y., Niihori T., Okamoto N., Hennekam R.C., Hopman S., et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(12): 801-9. DOI: <http://doi.org/10.1038/jhg.2010.116>
15. Chen J.L., Zhu X., Zhao T.L., Wang J., Yang Y.F., Tan Z.P. Rare copy number variations containing genes involved in RASopathies: deletion of SHOC2 and duplication of PTPN11. *Mol. Cytogenet.* 2014; 7: 28. DOI: <http://doi.org/10.1186/1755-8166-7-28>
16. Gripp K.W., Zand D.J., Demmer L., Anderson C.E., Dobyns W.B., Zackai E.H., et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: Structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 161A(10): 2420-30. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36098>
17. Choi J.H., Oh M.Y., Yum M.S., Lee B.H., Kim G.H., Yoo H.W. Moyamoya syndrome in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52(3): 352-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.017>
18. Lo F.S., Wang C.J., Wong M.C., Lee N.C. Moyamoya disease in two patients with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2015; 167(6): 1285-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37053>
19. Savost'yanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A., et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(4): 242-53. DOI: <http://doi.org/10.15690/vramn872> (in Russian)
20. Cordeddu V., Di Schiavi E., Pennacchio L.A., Ma'ayan A., Sarcozy A., Fodale V., et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat. Genet.* 2009; 41(9): 1022-6. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.425>
21. SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8036>
22. Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/mut.php?acc=CM095445> (Accessed 29.05.2020)